

ANEXO I

RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMA FARMACÉUTICA, DOSIS, VÍA DE ADMINISTRACIÓN, TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS

Estado miembro	Titular de la autorización de comercialización	Marca de fantasía	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración
Bélgica	Sanofi-Synthelabo S.A. Avenue de la Métrologie 5 1130 Bruxelles Belgium	Agreal	100 mg	Cápsula dura	Vía oral
Francia	Sanofi-Aventis France 1-13 Boulevard Anatole France 75014 Paris France	Agreal	100 mg	Cápsula dura	Vía oral
Italia	Sanofi-Synthelabo S.P.A. via Messina, 38 20154 Milano Italy	Agradil	100 mg	Cápsula dura	Vía oral
Luxemburgo	Sanofi-Synthelabo, Twin Squares, Navona Building, Culliganlaan 1c B-1831 Diegem Belgium	Agreal	100 mg	Cápsula dura	Vía oral
Portugal	Sanofi-Synthelabo Produtos Farmacêuticos, S.A. PRT Empreendimento Lagoas Park – Edifício 7 – 2º e 3º Porto Salvo PT – 2740 – 244 Portugal	Agreal	100 mg	Cápsula dura	Vía oral

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA RETIRADA DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN PRESENTADOS POR LA EMEA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE LOS MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN VERALIPRIDA (véase Anexo I)

La veraliprida es un medicamento neuroléptico benzamídico indicado para el tratamiento de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia. Fue autorizada por primera vez en 1979 y está autorizada actualmente en la UE en Bélgica, Francia, Italia, Luxemburgo y Portugal con los nombres de Agreal y Agradil.

Hasta junio de 2005, la veraliprida estaba autorizada en España. A raíz de notificaciones de efectos secundarios graves que afectaban al sistema nervioso, la autoridad competente nacional española concluyó que sus efectos beneficiosos no compensaban sus posibles riesgos. En consecuencia, España retiró la autorización de comercialización de la veraliprida el 27 de junio de 2005. Se adoptaron también medidas reguladoras en algunos otros Estados miembros de la UE en los que está autorizado el producto, y se restringió la información del producto de veraliprida con objeto de reducir el riesgo de que los pacientes desarrollen efectos secundarios.

Como consecuencia, la Comisión Europea inició un procedimiento de remisión el 7 de septiembre de 2006 y solicitó al CHMP que emitiera su dictamen sobre si debían mantenerse, modificarse, suspenderse o retirarse las autorizaciones de comercialización de los productos que contienen veraliprida en la Unión Europea tras la valoración de estos riesgos de seguridad y sus repercusiones en la valoración de la relación entre beneficio y riesgo de la veraliprida.

Eficacia

En esta revisión, el CHMP valoró toda la información disponible sobre la seguridad y la eficacia de la veraliprida. Tal información comprendía principalmente 11 estudios, con la participación de aproximadamente 600 mujeres, en los que se comparó la veraliprida con un placebo, y dos estudios en aproximadamente 100 mujeres en los que se comparó con estrógenos conjugados. El CHMP también tuvo en cuenta otros estudios de menor tamaño.

A juzgar por los datos presentados, la veraliprida parece tener un efecto en el tratamiento de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia. El efecto beneficioso podría calificarse de limitado, si bien no es posible cuantificar exactamente su magnitud debido a las deficiencias metodológicas de los estudios disponibles (p. ej., en la mayoría de los casos no se indicaban los valores basales, lo que impedía una valoración adecuada de la mejoría observada; no pudo cuantificarse de modo preciso la importancia estadística ni clínica de la magnitud de este efecto, ya que el plan estadístico no estaba claro o no existía; la presentación de los resultados era deficiente).

Además, la duración de los ensayos fue demasiado corta para permitir la valoración apropiada del mantenimiento de la eficacia. Se dispone de pocos datos a un plazo superior a los 3 meses, y en su mayoría proceden de estudios no comparativos.

El CHMP llegó a la conclusión de que los datos presentados sólo mostraban un efecto limitado de la veraliprida en el tratamiento de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia. Además, la magnitud de ese efecto no puede cuantificarse con exactitud debido a problemas metodológicos, y la duración de los ensayos era demasiado corta para una valoración apropiada del mantenimiento de la eficacia.

Seguridad

El período poscomercialización de 27 años ofrece un largo período de vigilancia del perfil de seguridad.

Se han notificado con la veraliprida acontecimientos adversos neurológicos relacionados con síntomas piramidales, y especialmente discinesias tardías, que representan un motivo real de preocupación debido a su posible gravedad e irreversibilidad. Hay que señalar que las discinesias tardías no son predecibles y pueden aparecer incluso después de interrumpirse el tratamiento.

También se han notificado con la veraliprida acontecimientos adversos psiquiátricos en forma de estados depresivos y de ansiedad. La mayoría de ellos aparecieron después de más de 3 meses de tratamiento. Debe señalarse que, en la valoración de la relación causal de la veraliprida con los acontecimientos psiquiátricos, el papel de la veraliprida no siempre está claro.

A fin de evitar los AA psiquiátricos, los síntomas extrapiramidales y la discinesia tardía, el TAC propuso una duración máxima permitida del tratamiento con veraliprida de 3 meses. No obstante, también se han notificado casos de discinesia tardía en los primeros 3 meses de tratamiento. La propuesta de una vigilancia estrecha que incluya exploración neurológica después de cada ciclo de tratamiento de 20 días podría reducir estos riesgos, pero es una medida que supone una carga considerable tanto para la paciente como para el médico.

En cuanto a los demás acontecimientos adversos relacionados con el bloqueo del receptor de dopamina, la hiperprolactinemia causa una preocupación especial. El tratamiento con veraliprida está contraindicado en pacientes con tumores dependientes de la prolactina, como el prolactinoma hipofisario y el cáncer de mama. No obstante, no se ha determinado el efecto de la hiperprolactinemia en las mujeres con antecedentes de cáncer de mama. El tratamiento intermitente propuesto de 20 días, seguidos de un período sin tratamiento de 10 días, puede mitigar este efecto en la concentración de prolactina, pero se desconoce si esta medida tiene algún efecto sobre el patrón de acontecimientos adversos.

Por último, la prolongación del QT es un efecto de clase de los antagonistas dopaminérgicos. La ausencia de casos de posible prolongación del QT en la base de datos no es suficiente para concluir que este efecto no se produzca con la veraliprida. No se hicieron estudios para evaluar si la veraliprida ejerce un efecto sobre el QT.

Relación entre beneficio y riesgo

A la vista de los datos clínicos disponibles, el CHMP concluyó que los riesgos asociados al uso de la veraliprida en el tratamiento de los sofocos asociados a la menopausia, principalmente las reacciones neurológicas (discinesia, trastorno extrapiramidal, síndrome de Parkinson) y psiquiátricas (depresión, ansiedad, síndrome de abstinencia), pesan más que los efectos beneficiosos limitados.

Con el tratamiento de veraliprida se han notificado casos de discinesia tardía no predecible y potencialmente irreversible, así como síntomas extrapiramidales precoces, depresión, ansiedad y reacciones de abstinencia; estos riesgos, junto con el riesgo de hiperprolactinemia y el riesgo del efecto de clase sobre la prolongación del QT, se consideran motivo de preocupación.

El CHMP tomó nota de las propuestas del TAC, algunas de ellas ya introducidas en algunos países, en un esfuerzo por limitar estos riesgos, tales como:

- Limitación de la duración del tratamiento a 3 meses en combinación con exploración mensual, en un intento de limitar los acontecimientos adversos psiquiátricos y neurológicos. No obstante, a pesar de ello puede aparecer discinesia tardía en los primeros 3 meses de tratamiento.

- Inclusión entre las contraindicaciones de la enfermedad de Parkinson, o de la combinación con otros neurolépticos y agonistas dopaminérgicos.

- Inclusión de advertencias relativas a los efectos de clase de los medicamentos neurolépticos (síndrome maligno por neurolépticos, prolongación del QT, discinesia tardía) y a los síntomas de abstinencia, como ansiedad y síndrome depresivo.

-Recomendaciones de vigilancia médica de la mama y de adopción de un esquema terapéutico intermitente (20 días seguidos de un período sin tratamiento de 10 días) para reducir el riesgo de hiperprolactinemia, encaminadas a mejorar la salud de la mama (aunque se desconoce si esta medida tiene algún efecto sobre el patrón de acontecimientos adversos observados relacionados con la hiperprolactinemia, como aumento del tamaño de las mamas, galactorrea y riesgo en pacientes con tumores dependientes de la prolactina, como el prolactinoma hipofisario y el cáncer de mama).

Globalmente, la limitación del uso de la veraliprida a 3 meses en combinación con exploraciones neurológicas médicas mensuales y vigilancia de las mamas no se considera adecuada para limitar el riesgo de todos los efectos adversos notificados con la veraliprida y tratar adecuadamente los síntomas vasomotores asociados con la menopausia.

Además, algunos de estos efectos secundarios pueden producirse no sólo durante el tratamiento, sino también después de su interrupción, y es imposible asimismo predecir qué mujeres pueden correr riesgo.

En consecuencia, el CHMP concluyó el 19 de julio de 2007 que el balance entre beneficio y riesgo de los medicamentos que contienen veraliprida no es positivo en condiciones normales de uso. Por ello, el CHMP recomendó la retirada de todas las autorizaciones de comercialización de productos que contengan veraliprida en toda Europa.

MOTIVOS DE LA RETIRADA DE LA AC

Considerando:

- que el CHMP ha examinado la remisión hecha de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, respecto a los medicamentos que contienen veraliprida;
- que el CHMP ha determinado que los medicamentos que contienen veraliprida sólo muestran una eficacia limitada en el tratamiento de los sofocos asociados a la menopausia;
- que el CHMP ha determinado que se han notificado con la veraliprida reacciones neurológicas (discinesia, trastorno extrapiramidal, síndrome de Parkinson) y reacción psiquiátricas (depresión, ansiedad, síndrome de abstinencia), incluida discinesia tardía que puede ser potencialmente irreversible. Además, son motivo de preocupación la hiperprolactinemia y el riesgo de prolongación del QT;
- que el CHMP ha llegado a la conclusión, a la vista de los datos disponibles, de que los riesgos asociados al uso de la veraliprida para el tratamiento de los sofocos asociados a la menopausia superan a sus limitados efectos beneficiosos. Además, el CHMP ha considerado que las actividades de disminución del riesgo propuestas no permitirían reducir los riesgos hasta un grado aceptable ni de predecir qué mujeres pueden correr riesgo;
- que el CHMP, como consecuencia, ha concluido que el balance entre beneficio y riesgo de los medicamentos que contienen veraliprida no es positivo en condiciones normales de uso.

El CHMP ha recomendado la retirada de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen veraliprida enumerados en el Anexo I.